前言／

本公司與中國醫藥學院藥學研究所建教合作，並於78年度簽訂中藥研究計畫，由蔡輝彥博士及林文川博士負責進行「中藥方劑對大白鼠實驗胃潰瘍效果之研究」，完成二份報告願以此結果和讀者分享……。

－林文川・倪大仁－
－蔡輝彥・謝明村－

中藥方劑對大白鼠實驗胃潰瘍效果之研究（Ⅰ）

緒言

可以應用於胃潰瘍的中藥方劑很多，其中也有不少經由簡單的實驗指出具有抗胃潰瘍作用。諸如渡邊等人曾指出四君子湯、六君子湯、人參湯、黃連湯、小胸陷湯、黃連解毒湯、三黃瀉心湯等能抑制小白鼠水浸拘束緊張性胃潰瘍(1)。最近更有文獻指出黃連解毒湯的抗胃潰瘍作用與 glutathione 有關 (2)。雖然如此，應用於胃潰瘍的中藥方劑不明瞭之處仍多。

抗胃潰瘍藥物的作用機轉不外乎 (A) 抑制胃酸分泌、(B) 增加胃黏膜的保護作用。已知胃黏膜中的前列腺素 E2 對胃黏膜細胞具有保護作用 (3)。乙醯水楊酸引起的胃潰瘍，除了直接刺激作用外，也與抑制前列腺素的產生有關 (4)。本研究首先以三黃瀉心湯等 8 種方劑，進行對胃酸分泌的影響，及探討是否具有抗乙醯水楊酸潰瘍的作用。由這些結果中就具有作用的方劑，進一步探討其對其他實驗潰瘍模式的效果。

實驗材料及方法

一、藥材製備

所用中藥材皆購自台中市欣隆藥材行。各方劑依下列組成，以蒸餾水煮沸、抽取、濃縮至適當濃度，冷凍貯存備用。

三黃瀉心湯：
黃連 (1.0)、黃芩 (1.0)、大黃 (1.0)

大柴胡湯：
柴胡 (6.0)、半夏 (4.0)、生薑 (4.0)、黃芩 (3.0)、芍藥 (3.0)、大棗 (3.0)、枳實 (2.0)、大黃 (1.0)

小柴胡湯：
柴胡 (7.0)、半夏 (5.0)、生薑 (4.0)、黃芩 (3.0)、人參 (3.0) 大棗 (3.0)、甘草 (2.0)

柴胡桂枝湯：
柴胡 (5.0)、半夏 (4.0)、桂枝 (2.5)、黃芩 (2.0)、人參 (2.0)、芍藥 (2.0)、大棗 (2.0)、甘草 (1.5)、生薑 (2.0)
芍藥甘草湯：
芍藥 (4.0)、甘草 (4.0)
黃連解毒湯：
黃連 (1.5)、黃芩 (3.0)、黃柏 (1.5)、梔子 (2.0)
安中散：
桂枝 (4.0)、延胡索 (3.0)、牡礪 (3.0)、茴香 (1.5)、縮砂 (1.0)、甘草 (1.0)、乾薑 (0.5)
六君子湯：
人參 (4.0)、白朮 (4.0)、茯苓 (4.0)、半夏 (4.0)、陳皮 (2.0)、大棗 (2.0)、甘草 (1.0)、乾生薑 (0.5)

二、實驗方法

1.對於幽門結紮大白鼠胃酸分泌的影響

使用 Sprague-Dawley 系大白鼠，體重 200-250g。動物實驗前禁食 48 小時，但不禁水。實驗前 1 小時移去飲水。在乙醚麻醉下，剖開腹部。結紮幽門，而後由十二指腸投與試驗藥物，縫合腹部，經 2 小時後，在乙醚麻醉下，結紮噴門，取出胃。沿胃大彎剪開，收集胃液。離心後，量胃液體積。使用酸鹼自動滴定儀，以 0.1N NaOH 滴定至 pH5，計算出胃酸分泌量。

2.對於 aspirin+0.35 N HCl 胃損傷的影響

使用 Sprague-Dawley 系大白鼠，體重 200-250g。動物實驗前禁食 24 小時，但不禁水。實驗前 1 小時移去飲水。在乙醚麻醉下，剖開腹部，結紮幽門，而後由十二指腸投與試驗藥物，縫合腹部。待老鼠清醒後，經口投與 aspirin 200mg/kg。Aspirin 溶於 0.5% CMC, 0.5%CMC 事先以鹽酸調整爲 0.35N。投與量爲 1ml/100g。Aspirin 投於 1 小時後，在乙醚麻醉下，取出胃部。由十二指腸注入 2% 甲醛溶液，並浸置於 2% 甲醛溶液約 10 分鐘。然後沿胃大彎剪開，胃內容物以自來水洗淨。胃平舖，觀察胃黏膜出血斑點之大小。胃黏膜出血斑點之大小依下列標準評定之。

出血斑點長度 2mm 以下者計數爲 0.2。
出血斑點長度 2-4mm 者計數爲 1。
出血斑點長度 4-6mm 者計數爲 2。
出血斑點長度 6-8mm 者計數爲 3。
出血斑點長度 8mm 以上者計數爲 4。
最後，以總潰瘍計數來比較抗胃潰瘍效果。

統計方法：以單尾變異數分析及 Dunnet test。

實驗結果

1. 對幽門結紮胃酸分泌的影響

被試藥物經由十二指腸投與，對大白鼠幽門結紮後 2 小時內的胃酸分泌，只有三黃瀉心湯及對照藥物 cimetidine 具抑制作用。

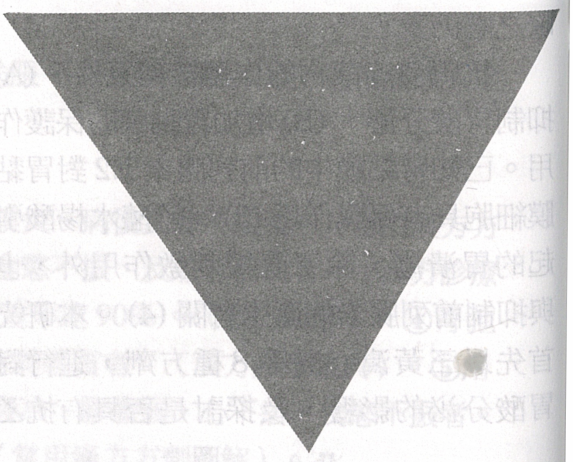

表 1. 數種方劑對幽門結紮大白鼠胃酸分泌的影響

藥　　物	劑量 (g/kg)	體　積 (ml/100g/2 hr)	酸分泌量 (μ Eq/100g/2 hr)	動物數
生理食鹽水		1.58 ± 0.41	132.68 ± 31.56	8
Cimetidine	0.1	0.65 ± 0.10**	14.95 ± 5.33**	8
安中散	1.0	1.35 ± 0.12	113.51 ± 20.29	8
三黃瀉心湯	1.0	0.75 ± 0.13**	43.42 ± 11.52**	8
生理食鹽水		1.83 ± 0.22	164.50 ± 27.71	8
黃連解毒湯	1.0	2.08 ± 0.21	196.96 ± 31.40	8
大柴胡湯	1.0	1.70 ± 0.29	156.54 ± 34.10	8
柴胡桂枝湯	1.0	1.65 ± 0.16	166.07 ± 18.92	8
生理食鹽水		1.51 ± 0.30	110.62 ± 41.72	8
芍藥甘草湯	1.0	2.10 ± 0.26	194.19 ± 30.79	8
小柴胡湯	1.0	2.18 ± 0.31	222.67 ± 42.07	8
六君子湯	1.0	1.48 ± 0.19	134.02 ± 21.87	8

All values are means ± S.E. *$p<0.05$, **$p<0.01$ compared with saline group.

2. 對於 aspirin + 0.35N　HCl 胃損傷的影響

對幽門結紮大白鼠，被試藥物經由十二指腸投與，經 30 分鐘後，由口灌入 aspirin 200mg/kg + 0.35 N HCl，其所引起的胃損傷，只有三黃瀉心湯及對照藥物 carbenoxolone 具抑制效果。

表 2. 數種方劑對 aspirin + 0.35 N HCl 胃損傷的影響

藥物	劑量 (g/kg)	潰瘍指數	動物數
生理食鹽水		26.57 ± 2.87	8
Carbenoxolone	0.1	14.83 ± 1.22*	8
安中散	1.0	23.53 ± 2.81	8
三黃瀉心湯	1.0	14.68 ± 1.69*	8
黃連解毒湯	1.0	27.89 ± 4.29	8
大柴胡湯	1.0	29.89 ± 3.75	8
柴胡桂枝湯	1.0	19.09 ± 1.60	8
芍藥甘草湯	1.0	21.07 ± 4.29	8
小柴胡湯	1.0	19.69 ± 1.92	8
六君子湯	1.0	18.60 ± 2.52	8

All values are means ± S.E. *$p<0.05$ compared with saline group.

討論

胃潰瘍的成因，目前以攻擊因子及防禦因子平衡學說爲主。若胃黏膜不能抵抗鹽酸及胃蛋白酵素等攻擊因子強烈的腐蝕性作用，或者胃黏液的分泌、胃黏膜的微小循環等防禦因子出現了障害則易導致胃黏膜損傷。

胃幽門結紮大白鼠可以維持很高的胃酸分泌水平，常被用於抗胃酸分泌的實驗 (5)。本實驗使用此模式，於結紮幽門操作時，由十二指腸分別注入不同的藥物。在 8 種試驗藥物中，僅三黃瀉心湯及 cimetidine 具胃酸分泌抑制作用。已有報告指出三黃瀉心湯能抑制中樞性胃酸分泌刺激劑 2-deoxy-D-glucose 的作用 (6)。

Aspirin 引起胃潰瘍的機轉爲：(A)aspirin 直接對胃黏膜的刺激作用，尤其在低 pH 值時，aspirin 以原形存在時作用最強。(B)aspirin 被吸收後，抑制胃黏膜前列腺素 E2 的產生 (4)。Aspirin+0.35 N HCl 所引起的胃損傷，已有報告指出可以被前列腺素 E2、atropine 及迷走神經切除等所抑制 (7)。本實驗使用的方劑中僅三黃瀉心湯及 carbenoxolone 具抑制效果。

基於這些發現，我們認爲三黃瀉心湯的抗胃潰瘍作用機轉得進一步探討。

參考文獻

1.Watanabe, K., Watanabe, H., Goto, Y., Hara, N. and Ohtsuki, S. : Antiulcetr activities of kanpo-Shoyku. 治療學 10, supple. 1293-1303(1983)

2.Takase, H., Imanishi, K., Miura, O. and Yumioka, E.: A possible mechanism for the gastric mucosal protection by Oren -

Gedou - To (OGT), a traditional herbal medicine. Japan. J. Pharmacol. 51, 17-23(1989)

3.Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. and Hanchar, A.J.: Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. Gastroenterology 77, 433-443(1979)

4.Mcdonald, J.W.D.: Effects of acetylsalicylic acid on gastric mucosa. In Acetylsalicylicacid: new uses forn an old drug. Eds: Barnett, H.J.M., Hirsh, J. and Mustard, J.F.M., p. 87-94, (1982) Raven Press, New York

5.Sharma, K.N., Dua, S. and Anand, B.K.: Effects of hypothalamic lesions on experimental gastric ulceration in rats. Ind. J. Med. Res. 51, 705 (1963)

6.Takase, H., Imanishi, K., Miura, O., Yumioka, E. and Watanabe, H.: Pharmacological studies of some traditional Chinese medicines on gastric functions. (2) The effects of Oren-gedoku-to. San'o - syasin -to, Antyu-san and Dai-saiko-to on gastric acid secretion in rats. Folia Pharmacol. Jopon. 91, 309-317 (1988)

7.Foschi, D., Ferrante, F., Varin, L., Del Soldato, P. and Rovati, V.: Protection of gastric mucosa in rats: difference between vagotomy, atropine and PGE2. Dig. Dis. Sci. 31, 289-296(1986)

（本文由中國醫藥學院研究所所長　謝明村・醫學博士　林文川・藥學博士　蔡輝彥及藥學碩士倪大仁先生所撰寫）

補氣、補血

明通 十全大補湯 濃縮散

2015

Shyr Chyuan Dah Bu Tong Conc. Powder

生藥濃縮製劑

MING TONG

Crude Drugs Extracted Preparation

主要成分

本品每6公克中含有：

人參 Ginseng Radix……3.0公克
熟地黃 Rehmanniae Radix……3.0公克
黃耆 Astragali Radix……3.0公克
白朮 Atractylodis Rhizoma……2.0公克
當歸 Angelicae Sinensis Radix……2.0公克
白芍 Paeoniae Radix……2.0公克
肉桂 Cinnamomi Cortex……2.0公克
川芎 Ligustici Wallichi Rhizoma……1.5公克
茯苓 Poelen……1.5公克
甘草 Glycyrrhizae Radix……1.0公克
生薑 Zingiberis Rhizoma……1.0公克
大棗 Zizyphi Fructus……1.5公克
以上生藥製成浸膏……4.0公克

重量200公克

效　能

補氣、補血。

用法用量

成人一次服2公克，一日三次，以溫開水送服，兒童依年齡減量，通常服成人之½～⅓量。本藥須由醫師處方使用。

衛署藥製字第07006號

明通化學製藥股份有限公司第二廠

台中市工業區21路15號